

Can. US 5,308,861

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第3154742号

(P3154742)

(45) 発行日 平成13年4月9日(2001.4.9)

(24) 登録日 平成13年2月2日(2001.2.2)

| (51) Int.Cl. ⁷ | 識別記号 | F I |
|---------------------------|-------|--------------------|
| A 6 1 K 31/409 | | A 6 1 K 31/409 |
| A 6 1 P 9/10 | 1 0 1 | A 6 1 P 9/10 1 0 1 |
| C 0 7 D 487/22 | | C 0 7 D 487/22 |

請求項の数7(全 24 頁)

| | | | |
|-----------|------------------------|-----------|--|
| (21) 出願番号 | 特願平3-126608 | (73) 特許権者 | 000231682 日本石油化学株式会社 東京都千代田区内幸町1丁目3番1号 |
| (22) 出願日 | 平成3年4月30日(1991.4.30) | (72) 発明者 | 会沢 勝夫 神奈川県横浜市金沢区富岡西6-26-20 |
| (65) 公開番号 | 特開平4-330013 | (72) 発明者 | 黒岩 ゆかり 埼玉県浦和市白幡4-6-10 |
| (43) 公開日 | 平成4年11月18日(1992.11.18) | (74) 代理人 | 100083035 弁理士 前島 肇 |
| 審査請求日 | 平成10年4月17日(1998.4.17) | 審査官 | 今村 玲英子 |
| | | (56) 参考文献 | The American Journal of Cardiology, Vol. 56 (1985) p. 667-671 |

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 哺乳類の動脈硬化症治療剤

1

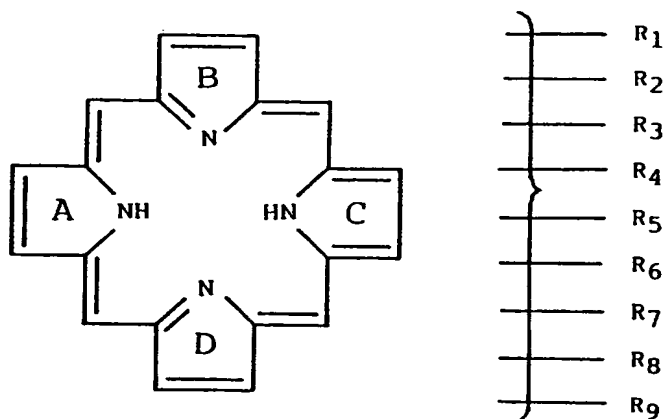
(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記の化1で表わされる、少なくとも一つのカルボキシル基を有するテトラピロールカルボン酸または対応するジもしくはテトラヒドロテトラピロールカルボン酸と、アミノモノもしくはジカルボン酸とのモ

2

ノ、ジもしくはポリアミド、ならびにこれらの塩からなる群から選ばれる少なくとも一種の蛍光性化合物からなる哺乳類の動脈硬化症治療剤。

【化1】



式中、 R_1 はメチル基、 $\begin{cases} -H \\ -CH_3 \end{cases}$ または $\begin{cases} -OH \\ -CH_3 \end{cases}$;

R_2 は水素、ビニル基、エチル基、 $\begin{smallmatrix} -CHCH_3 \\ | \\ OH \end{smallmatrix}$ 、アセチル基、 $\begin{cases} -H \\ -エチル、 \end{cases}$ $\begin{smallmatrix} -C=O \\ | \\ H \end{smallmatrix}$ 、 $CH_2CH_2CO_2H$ または $=CHCHO$;

R_3 はメチル基、 $\begin{cases} -H \\ -CH_3 \end{cases}$ または $\begin{cases} -CH_3 \\ -OH \end{cases}$;

R_4 は水素、ビニル基、エチル基、 $\begin{smallmatrix} -CHCH_3 \\ | \\ OH \end{smallmatrix}$ 、

$CH_2CH_2CO_2H$ 、 $=CHCHO$ または $\begin{cases} -H \\ -エチル \end{cases}$

R_5 はメチル基;

R_6 は水素、 $CH_2CH_2CO_2H$ 、 $CH_2CH_2CO_2R$ または CO_2H ;

R_7 は $CH_2CH_2CO_2H$ 、 $CH_2CH_2CO_2R$ または $\begin{cases} -CH_2CH_2CO_2H \\ -H \end{cases}$;

R_8 はメチル基または $\begin{cases} -CH_3 \\ -H \end{cases}$;

R_9 は水素、 $COOH$ 、 CH_2COOH またはメチル基;

であり、かつ R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_7 および R_8 が2つの置換基を表わしている場合
あるいは2価で同一の炭素に結合している場合には、結合しているピロール環は
ジヒドロピロールであり；

R は低級アルキルまたはベンジル；

R_6 と R_9 が一体化して $\begin{array}{c} -C=O \\ | \\ -CH_2 \end{array}$ または $\begin{array}{c} -C=O \\ | \\ -CHCO_2CH_3 \end{array}$ であり、

かつ R_1 から R_9 の少なくとも1つは遊離カルボキシル基である。

【請求項2】 前記哺乳類の治療すべき部位が、哺乳動物の動脈血管内壁または外側である請求項1に記載の動脈硬化症治療剤。

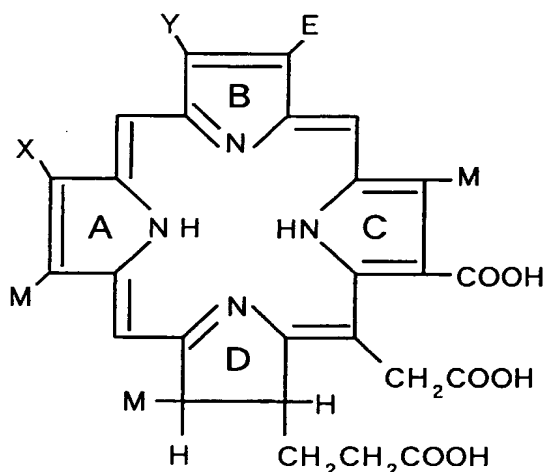
【請求項3】 前記アミノモノまたはジカルボン酸が天然の α -アミノモノまたはジカルボン酸である請求項1に記載の動脈硬化症治療剤。

【請求項4】 前記テトラピロールカルボン酸または対応するジもしくはテトラヒドロテトラピロールカルボン

酸が少なくとも3つのカルボキシル基を有するものである請求項1に記載の動脈硬化症治療剤。

【請求項5】 前記テトラピロールカルボン酸または対応するジもしくはテトラヒドロテトラピロールカルボン酸が下記の化2で表わされる請求項4に記載の動脈硬化症治療剤。

【化2】



式中、 X は水素原子、ビニル基、エチル基、アセチル基またはホルミル基；

Y はメチル基またはホルミル基； M はメチル基および E はエチル基である。

【請求項6】 前記天然の α -アミノモノまたはジカルボン酸が、セリン、アラニン、グリシン、アスパラギン酸またはグルタミン酸から選ばれるいずれか1種の α -アミノモノまたはジカルボン酸である請求項3に記載の動脈硬化症治療剤。

【請求項7】 前記アミドがモノ-L-アスパルチルクロリンe6またはモノ-L-セリニルクロリンe6である請求項6に記載の動脈硬化症治療剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は光線治療、動物、特にヒトの動脈硬化症、就中、アテローム性動脈硬化症の治療に使用する薬剤に関するものである。詳しくは、本発明の治療剤はテトラピロール骨格を有する特定の蛍光性化合物に属し、その有効量を宿主に投与し、治療すべき動脈硬化部位に必要な波長の光線を照射し、光励起された

同化合物が生じる殺細胞効果（活性酸素）により動脈硬化による病変細胞を壊死させ得る動脈硬化症治療剤に関するものである。

【0002】

【従来の技術】動脈硬化症とは、動脈壁の肥厚・硬化、改築に基づく動脈の機能低下を示す極限性の動脈病変の総称である。この病変には心筋梗塞・狭心症を誘発する冠動脈硬化症、四肢末梢・腹部大動脈に生じる閉塞性動脈硬化症、一過性脳虚血症・脳梗塞を誘発する脳動脈硬化症などがある。このように動脈硬化症は心筋梗塞、狭心症や脳卒中などの致命的疾患の基礎疾患としてきわめて重大な病態である。

【0003】動脈硬化症の治療法は現在二通りあり、一つは動脈硬化性病変そのものを対象とする外科的療法、もう一つは動脈硬化症の発症、進展に関与すると証明された危険因子の改善を通じて目的を達成する内科的療法である。現時点では、食事療法、運動療法、薬剤療法等による危険因子の全体的な改善で動脈硬化症の進展・重篤化ならびに終末的合併疾患の発症を予防しようとする内科的療法が主流であり、動脈硬化性病変自体への的確な（局所的な）直接的治療をもたらす治療剤および治療方法は少ない。また、通常の動脈硬化症の診断法は、主として臓器別の病変をとらえるものであり、動脈系の変化を見たり、動脈硬化部位の早期発見、定量的評価を行なうために確立された方法は少ない。

【0004】従来、ヘマトポルフィリン誘導体を高コレステロール血症ウサギに投与し、光線を用いて動脈硬化症の診断および治療を行う例は知られている。このヘマトポルフィリン誘導体の代表例としてはホトフリンIIなどがあり、例えばアメリカ心臓学会誌、56巻、667～671頁、1985年「アテローム性動脈硬化症ラビットに及

ぼすヘマトポルフィリン誘導体および光線治療の効果」

（THE AMERICAN JOURNAL OF CARDIOLOGY, 56, pp667-671, 1985 “Effect of Hematoporphyrin Derivative and Photodynamic Therapy on Atherosclerotic Rabbits”）に記載されている。しかし、ホトフリンIIなどを使用した場合、動脈硬化病変に対して選択的に取り込まれず、更に動脈硬化病変に対する治療効果が顕著に表われないことが本発明者らによる実験で明かにされている。なお、本発明の物質はいずれも癌の治療、診断薬として既にヨーロッパ公開特許第168831、168832、200218、210351および213272号の各公報に記載されている公知のものである。もちろん、本発明の技術分野は、この癌の診断または治療の分野とは全く相違する技術分野である。

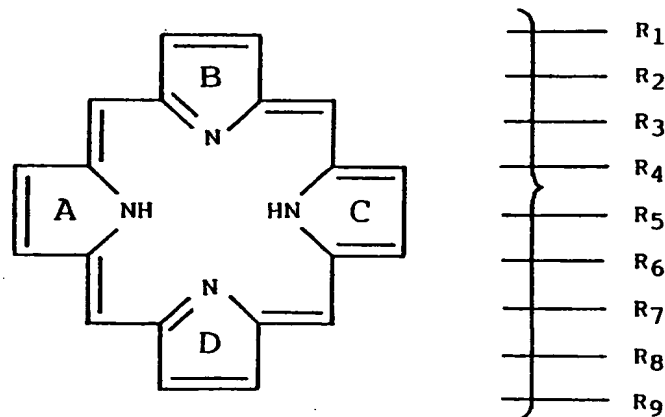
【0005】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、従来の動脈硬化症の治療技術に不足する動脈硬化性病変自体の的確な（局所的な）直接的治療、更に高い治療効果をもたらす光線治療用の治療剤を提供することである。

【0006】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記の目的に沿って鋭意検討した結果、動脈硬化症の光線治療に有効な新規な薬剤を見出して本発明に到達した。すなわち本発明は、下記の化3で表わされる、少なくとも一つのカルボキシル基を有するテトラピロールカルボン酸または対応するジもしくはテトラヒドロテトラピロールカルボン酸と、アミノモノもしくはジカルボン酸とのモノ、ジもしくはポリアミド、ならびにこれらの塩からなる群から選ばれる少なくとも一種の蛍光性化合物からなる哺乳類の動脈硬化症治療剤を提供するものである。

【化3】



式中、 R_1 はメチル基、 $\begin{cases} -H \\ -CH_3 \end{cases}$ または $\begin{cases} -OH \\ -CH_3 \end{cases}$;

R_2 は水素、ビニル基、エチル基、 $\begin{smallmatrix} -CHCH_3 \\ | \\ OH \end{smallmatrix}$ 、アセチル基、 $\begin{cases} -H & -C=O, \\ -エチル、 & | \\ & H \end{cases}$
 $CH_2CH_2CO_2H$ または $=CHCHO$;

R_3 はメチル基、 $\begin{cases} -H \\ -CH_3 \end{cases}$ または $\begin{cases} -CH_3 \\ -OH \end{cases}$;

R_4 は水素、ビニル基、エチル基、 $\begin{smallmatrix} -CHCH_3 \\ | \\ OH \end{smallmatrix}$ 、

$CH_2CH_2CO_2H$ 、 $=CHCHO$ または $\begin{cases} -H \\ -エチル \end{cases}$

R_5 はメチル基;

R_6 は水素、 $CH_2CH_2CO_2H$ 、 $CH_2CH_2CO_2R$ または CO_2H ;

R_7 は $CH_2CH_2CO_2H$ 、 $CH_2CH_2CO_2R$ または $\begin{cases} -CH_2CH_2CO_2H \\ -H \end{cases}$;

R_8 はメチル基または $\begin{cases} -CH_3 \\ -H \end{cases}$;

R_9 は水素、 $COOH$ 、 CH_2COOH またはメチル基;

であり、かつ R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_7 および R_8 が2つの置換基を表わしている場合
 あるいは2価で同一の炭素に結合している場合には、結合しているピロール環は
 ジヒドロピロールであり;

R は低級アルキルまたはベンジル;

R_6 と R_9 が一体化して $\begin{smallmatrix} -C=O \\ | \\ -CH_2 \end{smallmatrix}$ または $\begin{smallmatrix} -C=O \\ | \\ -CHCO_2CH_3 \end{smallmatrix}$ であり、

かつ R_1 から R_9 の少なくとも1つは遊離カルボキシル基である。

【0007】以下に本発明の内容を詳述する。本発明に
 用いられる化合物は、いずれも蛍光性化合物であって、
 まず上記化3で表わされるテトラピロールカルボン酸が

挙げられる。該テトラピロールカルボン酸は、少なくと
 も一つ、好ましくは少なくとも三つのカルボキシル基を
 有するものであり、かつそれらが非対称的に結合している

ことが望ましい。例えば、カルボキシル基が分子のA環およびB環の側、あるいは分子のC環およびD環の側に存在することが望ましい。また本発明においては、上記のテトラピロールカルボン酸に対応するジもしくはテトラヒドロテトラピロールカルボン酸も含まれる。これらカルボン酸における該カルボキシル基の薬理学的に許容される塩、たとえばアルカリ金属、アルカリ土類金属、アンモニウムおよびアミン塩なども含まれる。本発明の化合物は、上記テトラピロールカルボン酸または対応するジもしくはテトラヒドロテトラピロールカルボン酸とアミノモノカルボン酸とのモノ、ジまたはポリアミドである。もう一つの群は、同じく上記テトラピロールカルボン酸に対応するジもしくはテトラヒドロテトラピロールカルボン酸とアミノジカルボン酸とのモノ、ジまたはポリアミドである。これらアミドの薬理学的に許容される塩、たとえばアルカリ金属、アルカリ土類金属、アンモニウムおよびアミン塩なども含まれる。

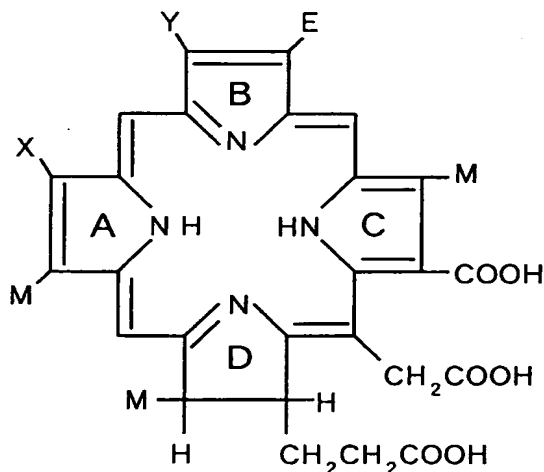
【0008】ポリペプチド結合を介して上記テトラピロールカルボン酸または対応するジもしくはテトラヒドロテトラピロールカルボン酸と結合しモノ、ジまたはポリアミドとなるアミノモノカルボン酸は、セリン、グリシン、 α -アミノアラニン、 β -アミノアラニン、 ϵ -アミノ-n-カプロン酸、ピペリジン-2-カルボン酸、

ピペリジン-6-カルボン酸、ピロール-2-カルボン酸、ピペリジン-6-プロピオン酸、ピロール-5-酢酸のほかである。特に好ましいアミノモノカルボン酸は、天然の α -アミノモノカルボン酸、たとえばセリン、アラニンおよびグリシンである。これらは容易に入手することができ、また最良の結果を与えるものである。

【0009】また、アミノジカルボン酸としては、 α -アミノコハク酸（アスパラギン酸）、 α -アミノグルタル酸（グルタミン酸）、 β -アミノグルタル酸、 β -アミノセバシン酸、2,6-ピペリジンジカルボン酸、2,5-ピロールジカルボン酸、2-カルボキシピロール-5-酢酸、2-カルボキシピペリジン-6-プロピオン酸、 α -アミノアジピン酸、 α -アミノアゼライン酸などである。好ましいアミノジカルボン酸は、天然の α -アミノジカルボン酸、たとえばアスパラギン酸、グルタミン酸である。これらは容易に入手することができ、また最良の結果を与えるものである。

【0010】本発明の特に好ましいテトラピロールカルボン酸または対応するジもしくはテトラヒドロテトラピロールカルボン酸は、以下の化4で表わされる。

【化4】



式中、Xは水素原子、ビニル基、エチル基、アセチル基またはホルミル基；

Yはメチル基またはホルミル基；Mはメチル基およびEはエチル基である。

具体的なテトラピロールカルボン酸または対応するジもしくはテトラヒドロテトラピロールカルボン酸の化合物は次の表1および表2に例示されており、この表においては、テトラピロール環構造の各位置の番号を用い各置換基の位置を示している。環内において二重結合が存在

しない場合は、項目「ジヒドロ」の下に二重結合の不存在箇所を示す各組の数字（環の位置）で示す。

【0011】

【表1】

13

14

表 1

| ボルフィリン | 環 位 置 | | | | | | | | | | | | | |
|-------------------------------|-----------|-----------|------------|------------|-----------|----|-------------------|----|-----------|------------|-----------|--------|--|--|
| | A | 2 | 6 | B | 7 | C | 12 | 14 | 16 | D | 17 | ジビドロ | | |
| コプロルフィリンⅢ | Me | Pr | Me | Pr | Pr | Me | Pr | H | Pr | Me | Me | --- | | |
| ジュネーテロルフィリンⅨ | Me | H | Me | H | H | Me | Pr | H | Pr | Me | Me | --- | | |
| ヘマトルフィリンⅨ | Me | Me | Me | Me | -CH OH | Me | Pr | H | Pr | Me | Me | --- | | |
| プロトボルフィリンⅩ | Me | V | Me | V | -CHCHO | Me | Pr | H | Pr | Me | Me | --- | | |
| ホトプロトボルフィリンⅩ (2つの異性体の内の1つ) | Me | V | -Me -OH | -CHCHO | -CHCHO | Me | Pr | H | Pr | Me | Me | 6, 7 | | |
| メソボルフィリンⅩ | Me | Et | Me | Et | Et | Me | Pr | H | Pr | Me | Me | --- | | |
| トランスメソクロリンⅩ | { Me H | { Et H | Me | Et | Et | Me | Pr | H | Pr | Me | Me | 1, 2 | | |
| トランスメソクロリンⅩ | Me | Et | { H Me | { Et Et | Et | Me | Pr | H | Pr | Me | Me | 6, 7 | | |
| クロリンe ₄ | Me | V | Me | Me | Et | Me | CO ₂ H | Me | { H Pr | { Me Me | { H Me | 16, 17 | | |
| クロリンe ₅ | Me | V | Me | Me | Et | Me | CO ₂ H | Ac | { H Pr | { Me Me | { H Me | 16, 17 | | |
| メソクロリンe ₆ | Me | Et | Me | Me | Et | Me | CO ₂ H | Me | { H Pr | { Me Me | { H Me | 16, 17 | | |
| イソクロリンe ₆ | Me | V | Me | Me | Et | Me | H | Ac | { H Pr | { Me Me | { H Me | 16, 17 | | |

【0012】

【表2】

表 2 (表1の続き)

| | 環 位 置 | | | | | | | | | |
|---|-------|-----|--------|--------|----|-------------------|----|--------|--------|----------------|
| | A | B | C | D | | | | | | |
| ポ ル フ ァ イ リ ン | 1 | 2 | 6 | 7 | 11 | 12 | 14 | 16 | 17 | ジヒドロ |
| メンインククロリン _{e4} | Me | Et | Me | Et | Me | H | Ac | H { Pr | H { Me | 16, 17 |
| メソクロリン _{e6} | Me | Et | Me | Et | Me | CO ₂ H | Ac | H { Pr | H { Me | 16, 17 |
| バクテリオクロリン _{e6} | Me | ACL | H { Me | H { Et | Me | CO ₂ H | Ac | H { Pr | H { Me | 6, 7 16, 17 |
| バクテリオクロリン _{e4} | Me | ACL | H { Me | H { Et | Me | CO ₂ H | Me | H { Pr | H { Me | 6, 7 16, 17 |
| バクテリオイソクロリン _{e4} | Me | ACL | H { Me | H { Et | Me | H | Ac | H { Pr | H { Me | 6, 7 16, 17 |
| 2-デスビニルクロリン _{e6} (またはジエチルクロリン _{e6}) | Me | H | Me | Et | Me | CO ₂ H | Ac | H { Pr | H { Me | 16, 17 |
| 2-アセチルクロリン _{e6} | Me | ACL | Me | Et | Me | CO ₂ H | Ac | H { Pr | H { Me | 16, 17 |
| 2-フォルミルクロリン _{e6} | Me | CHO | Me | Et | Me | CO ₂ H | Ac | H { Pr | H { Me | 16, 17 |

注: Me: -CH₃ (メチル基)
 Pr: -CH₂CH₂COOH (プロピオン酸基)
 V: -CH=CH₂ (ビニル基)
 Et: -CH₂CH₃ (エチル基)
 Ac: -CH₂COOH (酢酸基)
 ACL: CH₃-CO- (アセチル基)

【0013】本発明の治療剤に用いられる具体的なアミドを例示すると以下の通りである。まず、アミノモノカルボン酸とのアミドとしては以下のものがある。

クロリン誘導体

(DL)-セリニルトランス-メソクロリンIX

グリシルトランス-メソクロリンIX

α-(DL)-アラニルトランス-メソクロリンIX

β-アラニルトランス-メソクロリンIX

ε-アミノ-n-カプロイル-メソクロリンIX

(D, L)-セリニルクロリン_{e6}

(D, L)-セリニルメソクロリン_{e6}

グリシルクロリン_{e6}

グリシルメソクロリン_{e6}

α-(D, L)-アラニルクロリン_{e6}

α-(D, L)-アラニルメソクロリン_{e6}

β-アラニルクロリン_{e6}

β-アラニルメソクロリン_{e6}

ε-アミノ-n-カプロイルクロリン_{e6}

ε-アミノ-n-カプロイルメソクロリン_{e6}

(D, L)-セリニルクロリン_{e4}

(D, L)-セリニルメソクロリン_{e4}

(D, L)-セリニルイソクロリン_{e4}

(D, L)-セリニルメソイソクロリン_{e4}

グリシルクロリン_{e4}

グリシルメソクロリン_{e4}

グリシルイソクロリン_{e4}

グリシルメソイソクロリン_{e4}
 α-(D、L)-アラニルクロリン_{e4}
 α-(D、L)-アラニルメソクロリン_{e4}
 α-(D、L)-アラニルイソクロリン_{e4}
 α-(D、L)-アラニルメソイソクロリン_{e4}
 β-アラニルクロリン_{e4}
 β-アラニルメソクロリン_{e4}
 β-アラニルイソクロリン_{e4}
 β-アラニルメソイソクロリン_{e4}
 ε-アミノ-n-カプロイルクロリン_{e4}
 ε-アミノ-n-カプロイルメソクロリン_{e4}
 ε-アミノ-n-カプロイルイソクロリン_{e4}
 ε-アミノ-n-カプロイルメソイソクロリン_{e4}
 (DL)-セリニル-ピロフェオホーバイドa
 グリシル-ピロフェオホーバイドa
 α-(DL)-アラニルピロフェオホーバイドa
 β-アラニルピロフェオホーバイドa
 ε-アミノ-n-カプロイルピロフェオホーバイドa
 (DL)-セリニル-フェオホーバイドa
 グリシル-フェオホーバイドa
 α-(DL)-アラニルフェオホーバイドa
 β-アラニルフェオホーバイドa
 ε-アミノ-n-カプロイルフェオホーバイドa
 (D、L)-セリニルホトプロトボルフィリンIX
 グリシルホトプロトボルフィリンIX
 α-(D、L)-アラニルホトプロトボルフィリンIX
 β-アラニルホトプロトボルフィリンIX
 ε-アミノ-n-カプロイルホトプロトボルフィリンIX
 トレオニルクロリン_{e6}
 チロシルクロリン_{e6}
 バリルクロリン_{e6}
 ロイシルクロリン_{e6}
 イソロイシルクロリン_{e6}
 プロリルクロリン_{e6}
 メチオニルクロリン_{e6}
 ヒスチジルクロリン_{e6}
 アルギニルクロリン_{e6}
 リシルクロリン_{e6}
 グルタミルクロリン_{e6}
 4-ヒドロキシプロリルクロリン_{e6}
 5-ヒドロキシリシルクロリン_{e6}
 ε-アミノ-n-カプロイルクロリン_{e6}
 γ-アミノブタノイルクロリン_{e6}
 3-メチルヒスチジルクロリン_{e6}
 アラニル-2-アセチルクロリン_{e6}
 バリル-2-アセチルクロリン_{e6}
 ロイシル-2-アセチルクロリン_{e6}
 イソロイシル-2-アセチルクロリン_{e6}
 プロリル-2-アセチルクロリン_{e6}
 メチオニル-2-アセチルクロリン_{e6}

グリシル-2-アセチルクロリン_{e6}
 セリニル-2-アセチルクロリン_{e6}
 トレオニル-2-アセチルクロリン_{e6}
 システイニル-2-アセチルクロリン_{e6}
 チロシル-2-アセチルクロリン_{e6}
 アスパルギニル-2-アセチルクロリン_{e6}
 リシル-2-アセチルクロリン_{e6}
 アルギニル-2-アセチルクロリン_{e6}
 ヒスチジル-2-アセチルクロリン_{e6}
 10 グルタミル-2-アセチルクロリン_{e6}
 4-ヒドロキシプロリル-2-アセチルクロリン_{e6}
 5-ヒドロキシリシル-2-アセチルクロリン_{e6}
 ε-アミノ-n-カプロイル-2-アセチルクロリン_{e6}
 γ-アミノブタノイル-2-アセチルクロリン_{e6}
 3-メチルヒスチジル-2-アセチルクロリン_{e6}
 β-アラニル-2-アセチルクロリン_{e6}
 アラニル-2-ホルミルクロリン_{e6}
 バリル-2-ホルミルクロリン_{e6}
 ロイシル-2-ホルミルクロリン_{e6}
 20 イソロイシル-2-ホルミルクロリン_{e6}
 プロリル-2-ホルミルクロリン_{e6}
 メチオニル-2-ホルミルクロリン_{e6}
 グリシル-2-ホルミルクロリン_{e6}
 セリニル-2-ホルミルクロリン_{e6}
 トレオニル-2-ホルミルクロリン_{e6}
 システイニル-2-ホルミルクロリン_{e6}
 チロシル-2-ホルミルクロリン_{e6}
 アスパルギニル-2-ホルミルクロリン_{e6}
 リシル-2-ホルミルクロリン_{e6}
 30 アルギニル-2-ホルミルクロリン_{e6}
 ヒスチジル-2-ホルミルクロリン_{e6}
 グルタミル-2-ホルミルクロリン_{e6}
 4-ヒドロキシプロリル-2-ホルミルクロリン_{e6}
 5-ヒドロキシリシル-2-ホルミルクロリン_{e6}
 ε-アミノ-n-カプロイル-2-ホルミルクロリン_{e6}
 γ-アミノブタノイル-2-ホルミルクロリン_{e6}
 3-メチルヒスチジル-2-ホルミルクロリン_{e6}
 β-アラニル-2-ホルミルクロリン_{e6}
 アラニル-2-ホルミルクロリン_{e6}
 40 バリル-2-ホルミルクロリン_{e6}
 ロイシル-2-ホルミルクロリン_{e6}
 イソロイシル-2-ホルミルクロリン_{e6}
 プロリル-2-ホルミルクロリン_{e6}
 メチオニル-2-ホルミルクロリン_{e6}
 グリシル-2-ホルミルクロリン_{e6}
 セリニル-2-ホルミルクロリン_{e6}
 トレオニル-2-ホルミルクロリン_{e6}
 システイニル-2-ホルミルクロリン_{e6}
 チロシル-2-ホルミルクロリン_{e6}
 50 アスパルギニル-2-ホルミルクロリン_{e6}

リシルジューテロクロリン_{e6}
 アルギニルジューテロクロリン_{e6}
 ヒスチジルジューテロクロリン_{e6}
 グルタミニルジューテロクロリン_{e6}
 4-ヒドロキシプロリルジューテロクロリン_{e6}
 5-ヒドロキシリシルジューテロクロリン_{e6}
 ϵ -アミノ-n-カプロイルジューテロクロリン_{e6}
 γ -アミノブタノイルジューテロクロリン_{e6}
 3-メチルヒスチジルジューテロクロリン_{e6}
 β -アラニルジューテロクロリン_{e6}
 バリルメソクロリン_{e6}
 ロイシルメソクロリン_{e6}
 イソロイシルメソクロリン_{e6}
 プロリルメソクロリン_{e6}
 メチオニルメソクロリン_{e6}
 セリニルメソクロリン_{e6}
 トレオニルメソクロリン_{e6}
 システイニルメソクロリン_{e6}
 チロシルメソクロリン_{e6}
 アスパルギニルメソクロリン_{e6}
 リシルメソクロリン_{e6}
 アルギニルメソクロリン_{e6}
 ヒスチジルメソクロリン_{e6}
 グルタミルメソクロリン_{e6}
 4-ヒドロキシプロリルメソクロリン_{e6}
 5-ヒドロキシリシルメソクロリン_{e6}
 γ -アミノブタノイルメソクロリン_{e6}
 3-メチルヒスチジルメソクロリン_{e6}
ポルフィリン誘導体
 (D、L)-セリニルメソポルフィリンIX
 グリシルメソポルフィリンIX
 α -(D、L)-アラニルメソポルフィリンIX
 β -アラニルメソポルフィリンIX
 ϵ -アミノ-n-カプロイルメソポルフィリンIX
 (D、L)-セリニルプロトポルフィリンIX
 グリシルプロトポルフィリンIX
 α -(D、L)-アラニルプロトポルフィリンIX
 β -アラニルプロトポルフィリンIX
 ϵ -アミノ-n-カプロイルプロトポルフィリンIX
 (D、L)-セリニルジューテロポルフィリンIX
 グリシルジューテロポルフィリンIX
 α -(D、L)-アラニルジューテロポルフィリンIX
 β -アラニルジューテロポルフィリンIX
 ϵ -アミノ-n-カプロイルジューテロポルフィリンIX
 テトラ-(D、L)-セリニルコプロポルフィリンIII
 テトラ-グリシルコプロポルフィリンIII
 テトラ- α -(D、L)-アラニルコプロポルフィリンIII
 テトラ- β -アラニルコプロポルフィリンIII
 テトラ- ϵ -アミノ-n-カプロイルコプロポルフィリ

ンIII

(D、L)-セリニルヘマトポルフィリンIX
 グリシルヘマトポルフィリンIX
 α -(D、L)-アラニルヘマトポルフィリンIX
 β -アラニルヘマトポルフィリンIX
 ϵ -アミノ-n-カプロイルヘマトポルフィリンIX

バクテリオクロリン誘導体

(D、L)-セリニルバクテリオクロリン_{e4}
 10 グリシルバクテリオクロリン_{e4}
 α -(D、L)-アラニルバクテリオクロリン_{e4}
 β -アラニルバクテリオクロリン_{e4}
 ϵ -アミノ-n-カプロイルバクテリオクロリン_{e4}
 (D、L)-セリニルバクテリオイソクロリン_{e4}
 グリシルバクテリオイソクロリン_{e4}
 α -(D、L)-アラニルバクテリオイソクロリン_{e4}
 β -アラニルバクテリオイソクロリン_{e4}
 ϵ -アミノ-n-カプロイルバクテリオイソクロリン_{e4}
 (D、L)-セリニルバクテリオクロリン_{e6}
 20 グリシルバクテリオクロリン_{e6}
 α -(D、L)-アラニルバクテリオクロリン_{e6}
 β -アラニルバクテリオクロリン_{e6}
 ϵ -アミノ-n-カプロイルバクテリオクロリン_{e6}
 (D、L)-セリニルピロバクテリオフェオホーバイド
 a
 グリシルピロバクテリオフェオホーバイド a
 α -(D、L)-アラニルピロバクテリオフェオホーバ
 イド a
 β -アラニルピロバクテリオフェオホーバイド a
 30 ϵ -アミノ-n-カプロイルピロバクテリオフェオホー
 バイド a
 (D、L)-セリニルバクテリオフェオホーバイド a
 グリシルバクテリオフェオホーバイド a
 α -(D、L)-アラニルバクテリオフェオホーバイド
 a
 β -アラニルバクテリオフェオホーバイド a
 ϵ -アミノ-n-カプロイルバクテリオフェオホーバ
 イド a
 【0014】次に、アミノモノカルボン酸とのジまたは
 40 ポリアミドとしては以下のものがある。
クロリン誘導体
 ジ-(D、L)-セリニル-トランス-メソクロリンIX
 ジ-グリシル-トランス-メソクロリンIX
 ジ- α -(D、L)-アラニル-トランス-メソクロリン
 IX
 ジ- β -アラニル-トランス-メソクロリンIX
 ジ- ϵ -アミノ-n-カプロイル-メソクロリンIX
 ジ、トリ-(D、L)-セリニルクロリン_{e6}
 ジ、トリ-(D、L)-セリニルメソクロリン_{e6}
 50 ジ、トリ-グリシルクロリン_{e6}

ジ、トリ-グリシルメソクロリン_{e6}
 ジ、トリ- α - (D、L) -アラニルクロリン_{e6}
 ジ、トリ- α - (D、L) -アラニルメソクロリン_{e6}
 ジ、トリ- β -アラニルクロリン_{e6}
 ジ、トリ- β -アラニルメソクロリン_{e6}
 ジ、トリ- ε -アミノ-n-カプロイルクロリン_{e6}
 ジ、トリ- ε -アミノ-n-カプロイルメソクロリン_{e6}
 ジ- (D、L) -セリニルクロリン_{e4}
 ジ- (D、L) -セリニルメソクロリン_{e4}
 ジ- (D、L) -セリニルイソクロリン_{e4}
 ジ- (D、L) -セリニルメソイソクロリン_{e4}
 ジ-グリシルクロリン_{e4}
 ジ-グリシルメソクロリン_{e4}
 ジ-グリシルイソクロリン_{e4}
 ジ-グリシルメソイソクロリン_{e4}
 ジ- α - (D、L) -アラニルクロリン_{e4}
 ジ- α - (D、L) -アラニルメソクロリン_{e4}
 ジ- α - (D、L) -アラニルイソクロリン_{e4}
 ジ- α - (D、L) -アラニルメソイソクロリン_{e4}
 ジ- β -アラニルクロリン_{e4}
 ジ- β -アラニルメソクロリン_{e4}
 ジ- β -アラニルイソクロリン_{e4}
 ジ- β -アラニルメソイソクロリン_{e4}
 ジ- ε -アミノ-n-カプロイルクロリン_{e4}
 ジ- ε -アミノ-n-カプロイルメソクロリン_{e4}
 ジ- ε -アミノ-n-カプロイルイソクロリン_{e4}
 ジ- ε -アミノ-n-カプロイルメソイソクロリン_{e4}
 ジ- (D、L) -セリニルホトプロトボルフィリンIX
 ジ-グリシルホトプロトボルフィリンIX
 ジ- α - (D、L) -アラニルホトプロトボルフィリンIX
 ジ- β -アラニルホトプロトボルフィリンIX
 ジ- ε -アミノ-n-カプロイルホトプロトボルフィリンIX
ボルフィリン誘導体
 ジ- (D、L) -セリニルメソボルフィリンIX
 ジ-グリシルメソボルフィリンIX
 ジ- α - (D、L) -アラニルメソボルフィリンIX
 ジ- β -アラニルメソボルフィリンIX
 ジ- ε -アミノ-n-カプロイルメソボルフィリンIX
 ジ- (D、L) -セリニルプロトボルフィリンIX
 ジ-グリシルプロトボルフィリンIX
 ジ- α - (D、L) -アラニルプロトボルフィリンIX
 ジ- β -アラニルプロトボルフィリンIX
 ジ- ε -アミノ-n-カプロイルプロトボルフィリンIX
 ジ- (D、L) -セリニルジューテロボルフィリンIX
 ジ-グリシルジューテロボルフィリンIX
 ジ- α - (D、L) -アラニルジューテロボルフィリンIX
 ジ- β -アラニルジューテロボルフィリンIX

ジ- ε -アミノ-n-カプロイルジューテロボルフィリンIX
 ジ、トリ、テトラ- (D、L) -セリニルコプロボルフィリンIII
 ジ、トリ、テトラ-グリシルコプロボルフィリンIII
 ジ、トリ、テトラ- α - (D、L) -アラニルコプロボルフィリンIII
 ジ、トリ、テトラ- β -アラニルコプロボルフィリンIII
 10 ジ、トリ、テトラ- ε -アミノ-n-カプロイルコプロボルフィリンIII
 ジ- (D、L) -セリニルヘマトボルフィリンIX
 ジ-グリシルヘマトボルフィリンIX
 ジ- α - (D、L) -アラニルヘマトボルフィリンIX
 ジ- β -アラニルヘマトボルフィリンIX
 ジ- ε -アミノ-n-カプロイルヘマトボルフィリンIX
バクテリオクロリン誘導体
 ジ- (D、L) -セリニルバクテリオクロリン_{e4}
 ジ-グリシルバクテリオクロリン_{e4}
 20 ジ- α - (D、L) -アラニルバクテリオクロリン_{e4}
 ジ- β -アラニルバクテリオクロリン_{e4}
 ジ- ε -アミノ-n-カプロイルバクテリオクロリン_{e4}
 ジ- (D、L) -セリニルバクテリオイソクロリン_{e4}
 ジ-グリシルバクテリオイソクロリン_{e4}
 ジ- α - (D、L) -アラニルバクテリオイソクロリン_{e4}
 ジ- β -アラニルバクテリオイソクロリン_{e4}
 ジ- ε -アミノ-n-カプロイルバクテリオイソクロリン_{e4}
 ジ、トリ- (D、L) -セリニルバクテリオクロリン_{e6}
 ジ、トリ-グリシルバクテリオクロリン_{e6}
 ジ、トリ- α - (D、L) -アラニルバクテリオクロリン_{e6}
 ジ、トリ- β -アラニルバクテリオクロリン_{e6}
 ジ、トリ- ε -アミノ-n-カプロイルバクテリオクロリン_{e6}
 【0015】同様にして、他のアミノ酸を使用し、以下に示すペプチドを用いることができるが、これらは本発明を限定するものではない。
 40 ジ-トレオニルメソボルフィリンIX
 ジ、トリ-トレオニルクロリン_{e6}
 ジ、トリ-トレオニルメソクロリン_{e6}
 ジ-トレオニルクロリン_{e4}
 ジ-トレオニルメソクロリン_{e4}
 ジ-トレオニルイソクロリン_{e4}
 ジ-トレオニルメソイソクロリン_{e4}
 ジ-トレオニルホトプロトボルフィリンIX
 ジ-トレオニルメソボルフィリンIX
 ジ-トレオニルプロトボルフィリンIX
 50 ジ-トレオニルジューテロボルフィリンIX

ジ、トリ、テトラートレオニルコプロポルフィリンII
I
ジートレオニルヘマトポルフィリンIX
ジートレオニルバクテリオクロリン_{e4}
ジートレオニルバクテリオイソクロリン_{e4}
ジ、トリートレオニルバクテリオクロリン_{e6}
ジ-システニルトランス-メソクロリンIX
ジ、トリ-システニルクロリン_{e6}
ジ、トリ-システニルメソクロリン_{e6}
ジ-システニルクロリン_{e4}
ジ-システニルメソクロリン_{e4}
ジ-システニルイソクロリン_{e4}
ジ-システニルメソイソクロリン_{e4}
ジ-システニルホトプロトポルフィリンIX
ジ-システニルメソポルフィリンIX
ジ-システニルプロトポルフィリンIX
ジ-システニルジューテロポルフィリンIX
ジ、トリ、テトラ-システニル-コプロポルフィリン
III
ジ-システニルヘマトポルフィリンIX
ジ-システニルバクテリオクロリン_{e4}
ジ-システニルバクテリオイソクロリン_{e4} ジ、トリ-
システニルバクテリオクロリン_{e6}
ジ-チロシルトランス-メソクロリンIX
ジ、トリ-チロシルクロリン_{e6}
ジ、トリ-チロシルメソクロリン_{e6}
ジ-チロシルクロリン_{e4}
ジ-チロシルメソクロリン_{e4}
ジ-チロシルイソクロリン_{e4}
ジ-チロシルメソイソクロリン_{e4}
ジ-チロシルホトプロトポルフィリンIX
ジ-チロシルメソポルフィリンIX
ジ-チロシルプロトポルフィリンIX
ジ-チロシルジューテロポルフィリンIX
ジ、トリ、テトラ-チロシルコプロポルフィリンIII
ジ-チロシルヘマトポルフィリンIX
ジ-チロシルバクテリオクロリン_{e4}
ジ-チロシルバクテリオイソクロリン_{e4}
ジ、トリ-チロシルバクテリオクロリン_{e6}
ジ-バリルトランス-メソクロリンIX
ジ、トリ-バリルクロリン_{e6}
ジ、トリ-バリルメソクロリン_{e6}
ジ-バリルクロリン_{e4}
ジ-バリルメソクロリン_{e4}
ジ-バリルイソクロリン_{e4}
ジ-バリルメソイソクロリン_{e4}
ジ-バリルホトプロトポルフィリンIX
ジ-バリルメソポルフィリンIX
ジ-バリルプロトポルフィリンIX
ジ-バリルジューテロポルフィリンIX

ジ、トリ、テトラ-バリルコプロポルフィリンIII
ジ-バリルヘマトポルフィリンIX
ジ-バリルバクテリオクロリン_{e4}
ジ-バリルバクテリオイソクロリン_{e4}
ジ、トリ-バリルバクテリオクロリン_{e6}
ジ-ロイシルトランス-メソクロリンIX
ジ、トリ-ロイシルクロリン_{e6}
ジ、トリ-ロイシルメソクロリン_{e6}
ジ-ロイシルクロリン_{e4}
10 ジ-ロイシルメソクロリン_{e4}
ジ-ロイシルイソクロリン_{e4}
ジ-ロイシルメソイソクロリン_{e4}
ジ-ロイシルホトプロトポルフィリンIX
ジ-ロイシルメソポルフィリンIX
ジ-ロイシルプロトポルフィリンIX
ジ-ロイシルジューテロポルフィリンIX
ジ、トリ、テトラ-ロイシルコプロポルフィリンIII
ジ-ロイシルヘマトポルフィリンIX
ジ-ロイシルバクテリオクロリン_{e4}
20 ジ-ロイシルバクテリオイソクロリン_{e4}
ジ、トリ-ロイシルバクテリオクロリン_{e6}
ジ-イソロイシルトランス-メソクロリンIX
ジ、トリ-イソロイシルクロリン_{e6}
ジ、トリ-イソロイシルメソクロリン_{e6}
ジ-イソロイシルクロリン_{e4}
ジ-イソロイシルメソクロリン_{e4}
ジ-イソロイシルイソクロリン_{e4}
ジ-イソロイシルメソイソクロリン_{e4}
ジ-イソロイシルホトプロトポルフィリンIX
30 ジ-イソロイシルメソポルフィリンIX
ジ-イソロイシルプロトポルフィリンIX
ジ-イソロイシルジューテロポルフィリンIX
ジ、トリ、テトラ-イソロイシルコプロポルフィリンII
I
ジ-イソロイシルヘマトポルフィリンIX
ジ-イソロイシルバクテリオクロリン_{e4}
ジ-イソロイシルバクテリオイソクロリン_{e4}
ジ、トリ-イソロイシルバクテリオクロリン_{e6}
ジ-プロリルトランス-メソクロリンIX
40 ジ、トリ-プロリルクロリン_{e6}
ジ、トリ-プロリルメソクロリン_{e6}
ジ-プロリルクロリン_{e4}
ジ-プロリルメソクロリン_{e4}
ジ-プロリルイソクロリン_{e4}
ジ-プロリルメソイソクロリン_{e4}
ジ-プロリルホトプロトポルフィリンIX
ジ-プロリルメソポルフィリンIX
ジ-プロリルプロトポルフィリンIX
ジ-プロリルジューテロポルフィリンIX
50 ジ、トリ、テトラ-プロリルコプロポルフィリンIII

ジープロリルヘマトポルフィリンIX
 ジープロリルバクテリオクロリン_{e4}
 ジープロリルバクテリオイソクロリン_{e4}
 ジ、トリ、プロリルバクテリオクロリン_{e6}
 ジーフェニルアラニルトランス-メソクロリンIX
 ジ、トリ、フェニルアラニルクロリン_{e6}
 ジ、トリ、フェニルアラニルメソクロリン_{e6}
 ジーフェニルアラニルクロリン_{e4}
 ジーフェニルアラニルメソクロリン_{e4}
 ジーフェニルアラニルイソクロリン_{e4}
 ジーフェニルアラニルメソイソクロリン_{e4}
 ジーフェニルアラニルホトプロトポルフィリンIX
 ジーフェニルアラニルメソポルフィリンIX
 ジーフェニルアラニルプロトポルフィリンIX
 ジーフェニルアラニルジューテロポルフィリンIX
 ジ、トリ、テトラ-フェニルアラニルコプロポルフィリンIII
 ジーフェニルアラニルヘマトポルフィリンIX
 ジーフェニルアラニルバクテリオクロリン_{e4}
 ジーフェニルアラニルバクテリオイソクロリン_{e4}
 ジ、トリ、フェニルアラニルバクテリオクロリン_{e6}
 ジートリプトフィルトランス-メソクロリンIX
 ジ、トリ、トリプトフィルクロリン_{e6}
 ジ、トリ、トリプトフィルメソクロリン_{e6}
 ジートリプトフィルクロリン_{e4}
 ジートリプトフィルメソクロリン_{e4}
 ジートリプトフィルイソクロリン_{e4}
 ジートリプトフィルメソイソクロリン_{e4}
 ジートリプトフィルホトプロトポルフィリンIX
 ジートリプトフィルメソポルフィリンIX
 ジートリプトフィルプロトポルフィリンIX
 ジートリプトフィルジューテロポルフィリンIX
 ジ、トリ、テトラ-トリプトフィルコプロポルフィリンIII
 ジートリプトフィルヘマトポルフィリンIX
 ジートリプトフィルバクテリオクロリン_{e4}
 ジートリプトフィルバクテリオイソクロリン_{e4}
 ジ、トリ、トリプトフィルバクテリオクロリン_{e6}
 ジーメチオニルトランス-メソクロリンIX
 ジ、トリ、メチオニルクロリン_{e6}
 ジ、トリ、メチオニルメソクロリン_{e6}
 ジーメチオニルクロリン_{e4}
 ジーメチオニルメソクロリン_{e4}
 ジーメチオニルイソクロリン_{e4}
 ジーメチオニルメソイソクロリン_{e4}
 ジーメチオニルホトプロトポルフィリンIX
 ジーメチオニルメソポルフィリンIX
 ジーメチオニルプロトポルフィリンIX
 ジーメチオニルジューテロポルフィリンIX
 ジ、トリ、テトラ-メチオニルコプロポルフィリンIII

ジーメチオニルヘマトポルフィリンIX
 ジーメチオニルバクテリオクロリン_{e4}
 ジーメチオニルバクテリオイソクロリン_{e4}
 ジ、トリ、メチオニルバクテリオクロリン_{e6}
 ジーヒスチジルトランス-メソクロリンIX
 ジ、トリ、ヒスチジルクロリン_{e6}
 ジ、トリ、ヒスチジルメソクロリン_{e6}
 ジーヒスチジルクロリン_{e4}
 ジーヒスチジルメソクロリン_{e4}
 10 ジーヒスチジルイソクロリン_{e4}
 ジーヒスチジルメソイソクロリン_{e4}
 ジーヒスチジルホトプロトポルフィリンIX
 ジーヒスチジルメソポルフィリンIX
 ジーヒスチジルプロトポルフィリンIX
 ジーヒスチジルジューテロポルフィリンIX
 ジ、トリ、テトラ-ヒスチジルコプロポルフィリンIII
 ジーヒスチジルヘマトポルフィリンIX
 ジーヒスチジルバクテリオクロリン_{e4}
 ジーヒスチジルバクテリオイソクロリン_{e4}
 20 ジ、トリ、ヒスチジルバクテリオクロリン_{e6}
 ジーアルギニルトランス-メソクロリンIX
 ジ、トリ、アルギニルクロリン_{e6}
 ジ、トリ、アルギニルメソクロリン_{e6}
 ジーアルギニルクロリン_{e4}
 ジーアルギニルメソクロリン_{e4}
 ジーアルギニルイソクロリン_{e4}
 ジーアルギニルメソイソクロリン_{e4}
 ジーアルギニルホトプロトポルフィリンIX
 ジーアルギニルメソポルフィリンIX
 30 ジーアルギニルプロトポルフィリンIX
 ジーアルギニルジューテロポルフィリンIX
 ジ、トリ、テトラ-アルギニルコプロポルフィリンIII
 ジーアルギニルヘマトポルフィリンIX
 ジーアルギニルバクテリオクロリン_{e4}
 ジーアルギニルバクテリオイソクロリン_{e4}
 ジ、トリ、アルギニルバクテリオクロリン_{e6}
 ジーリシルトランス-メソクロリンIX
 ジ、トリ、リシルクロリン_{e6}
 ジ、トリ、リシルメソクロリン_{e6}
 40 ジーリシルクロリン_{e4}
 ジーリシルメソクロリン_{e4}
 ジーリシルイソクロリン_{e4}
 ジーリシルメソイソクロリン_{e4}
 ジーリシルホトプロトポルフィリンIX
 ジーリシルメソポルフィリンIX
 ジーリシルプロトポルフィリンIX
 ジーリシルジューテロポルフィリンIX
 ジ、トリ、テトラ-リシルコプロポルフィリンIII
 ジーリシルヘマトポルフィリンIX
 50 ジーリシルバクテリオクロリン_{e4}

ジーリシルバクテリオイソクロリン_{e4}
 ジ、トリーリシルバクテリオクロリン_{e6}
 ジーグルタミNilトランスーメソクロリンIX
 ジ、トリーグルタミNilクロリン_{e6}
 ジ、トリーグルタミNilメソクロリン_{e6}
 ジーグルタミNilクロリン_{e4}
 ジーグルタミNilメソクロリン_{e4}
 ジーグルタミNilイソクロリン_{e4}
 ジーグルタミNilメソイソクロリン_{e4}
 ジーグルタミNilホトプロトボルフィリンIX
 ジーグルタミNilメソボルフィリンIX
 ジーグルタミNilプロトボルフィリンIX
 ジーグルタミNilジューテロボルフィリンIX
 ジ、トリ、テトラーグルタミNilコプロボルフィリンII
 I
 ジーグルタミNilヘマトボルフィリンIX
 ジーグルタミNilバクテリオクロリン_{e4}
 ジーグルタミNilバクテリオイソクロリン_{e4}
 ジ、トリーグルタミNilバクテリオクロリン_{e6}
 ジーアスパルギNilトランスーメソクロリンIX
 ジ、トリーアスパルギNilクロリン_{e6}
 ジ、トリーアスパルギNilメソクロリン_{e6}
 ジーアスパルギNilクロリン_{e4}
 ジーアスパルギNilメソクロリン_{e4}
 ジーアスパルギNilイソクロリン_{e4}
 ジーアスパルギNilメソイソクロリン_{e4}
 ジーアスパルギNilホトプロトボルフィリンIX
 ジーアスパルギNilメソボルフィリンIX
 ジーアスパルギNilプロトボルフィリンIX
 ジーアスパルギNilジューテロボルフィリンIX
 ジ、トリ、テトラーアスパルギNilコプロボルフィリン
 III
 ジーアスパルギNilヘマトボルフィリンIX
 ジーアスパルギNilバクテリオクロリン_{e4}
 ジーアスパルギNilバクテリオイソクロリン_{e4}
 ジ、トリーアスパルギNilバクテリオクロリン_{e6}
 【0016】更に、アミノジカルボン酸とのモノ、ジま
 たはポリアミドとしては以下のものがある。

クロリン誘導体

モノおよびジアスパルチルトランスメソクロリンIX
 モノおよびジグルタミルトランスメソクロリンIX
 モノ、ジおよびトリアスパルチルクロリン_{e6}
 モノ、ジおよびトリアスパルチルメソクロリン_{e6}
 モノ、ジおよびトリグルタミルクロリン_{e6}
 モノ、ジおよびトリグルタミルメソクロリン_{e6}
 モノおよびジアスパルチルクロリン_{e4}
 モノおよびジアスパルチルメソクロリン_{e4}
 モノおよびジアスパルチルイソクロリン_{e4}
 モノおよびジアスパルチルメソイソクロリン_{e4}
 モノおよびジグルタミルクロリン_{e4}

モノおよびジグルタミルメソクロリン_{e4}
 モノおよびジグルタミルイソクロリン_{e4}
 モノおよびジグルタミルメソイソクロリン_{e4}
 モノアスパルチルピロフェオホーバイドa
 モノグルタミルピロフェオホーバイドa
 モノアスパルチルフェオホーバイドa
 モノグルタミルフェオホーバイドa
 モノおよびジアスパルチルホトプロトボルフィリンIX
 モノおよびジグルタミルホトプロトボルフィリンIX
 10 モノおよびジールーα-アミノアジピルトランスーメソ
 クロリンIX
ボルフィリン誘導体
 モノおよびジアスパルチルメソボルフィリンIX
 モノおよびジグルタミルメソボルフィリンIX
 モノおよびジアスパルチルプロトボルフィリンIX
 モノおよびジグルタミルプロトボルフィリンIX
 モノおよびジアスパルチルジューテロボルフィリンIX
 モノおよびジグルタミルジューテロボルフィリンIX
 モノ、ジ、トリおよびテトラアスパルチルコプロボルフ
 20 イリンIII（異性体混合物）

モノ、ジ、トリおよびテトラグルタミルコプロボルフィ
 リンIII

モノおよびジアスパルチルヘマトボルフィリンIX
 モノおよびジグルタミルヘマトボルフィリンIX

バクテリオクロリン誘導体

モノおよびジアスパルチルバクテリオクロリン_{e4}
 モノおよびジグルタミルバクテリオクロリン_{e4}
 モノおよびジアスパルチルバクテリオイソクロリン_{e4}
 モノおよびジグルタミルバクテリオイソクロリン_{e4}
 30 モノ、ジおよびトリアスパルチルバクテリオクロリン_{e6}
 モノ、ジおよびトリグルタミルバクテリオクロリン_{e6}
 モノアスパルチルピロバクテリオフェオホーバイドa
 モノグルタミルピロバクテリオフェオホーバイドa
 モノアスパルチルバクテリオフェオホーバイドa
 モノグルタミルバクテリオフェオホーバイドa

【0017】本発明のテトラピロールカルボン酸または
 対応するジもしくはテトラヒドロテトラピロールカルボ
 ン酸は文献に見られる種々の合成方法により製造するこ
 とができる。例えば、クロリン_{e6}については以下の文
 40 献が挙げられる：

(1) ウィルスタッター、アール. (Willstatter, R.) およびストール、エー. (Stoll, A.) 共著；インベ
 スティゲイションズ・オン・クロロフィル (Investigations on Chlorophyll: クロロフィルの研究)、[訳者：
 シェルツ、エフ.エム. (Schertz, F. M.) およびメル
 ツ、エー. アール. (Merz, A. R.)]、サイエンス・プ
 リンティング・プレス (Science Printing Press)、ペ
 ンシルバニア州ランカスター、1928年、176 頁。

(2) ウィルスタッター、アール. (Willstatter, R.)
 50 およびアイスラー、エム. (Isler, M.) 共著；アナレン・

デル・ヘミー (Ann. Chem.), 390 号、1912年、269頁。

【0018】本発明の化合物は動脈硬化症の光線治療に有用である。動脈硬化症のある人間または哺乳類の動物に本発明の化合物を投与すると、上記化合物は同病変部位に選択的に取り込まれ、これに適切な波長および強度を有する光を照射すると、同化合物は蛍光を発すると共に活性酸素を発生し、殺細胞効果を示して動脈硬化症の病変を治療する。投与の対象の生体である宿主 (host) は、生体内に動脈硬化病変を有する哺乳類の動物である。哺乳動物以外で生体内に動脈硬化病変を有する大部分の動物、特に脊柱動物などにも適用し得るが、実際に適用すべき例はない。光線治療に使用する化合物は、理想的には次の性質を有していなければならない：

(a) 光線によって活性化されない場合、および光線によって活性化されるまでの間、正規の治療投与量において無毒であること、(b) 選択的に病変部位に蓄積しやすいこと、(c) 特定の光線に対し選択的に活性であること、(d) 光線または電磁波を当てたとき、動脈硬化症に対して細胞死滅作用を及ぼす程度まで活性化されること、および (e) 治療後、容易に代謝または排出されること。

【0019】本発明の治療剤である化合物は上記特性を有すると共に、更に生理的な水素イオン濃度を示す水に適度な溶解性を有するという特徴がある。また前記の化合物は、従来の他のテトラピロール、例えばヘマトポルフィリン誘導体やホトフリンIIを用いた場合と比較すると、同一量程度のコレステロールが沈積した動脈硬化症の病変部位で、同一量の投与であってもより強い強度の蛍光を発生することが認められる。従って本発明の化合物を使用すると、動脈硬化の周囲の正常組織と比較して動脈硬化部分がより著しいコントラストを示す。更に、従来のテトラピロールのいくつかは、ばらつきのある蛍光特性を示し、あるいは蛍光が宿主内において日によって変化するのに対し、本発明の化合物はより安定した蛍光を発生する。

【0020】本発明の化合物は、波長300～800nmの範囲内において光線治療用の活性エネルギーを吸収し、前記の特に好ましい化合物の場合には、360～760nmの範囲内における光線、すなわち動脈硬化部にエネルギーを容易に浸透させ得る長い波長の光線を吸収して、光線治療の目的をより好適に達成する。なお、コレステロール部位に取り込まれた本治療剤の発生蛍光の固有波長は、同じ物質のリン酸緩衝塩溶液中におけるそれとは、通常10nm程度波長の遷移が認められる。これは、本発明の治療剤が、単に物理的にコレステロール内に取り込まれているのではなく、なんらかの結合によりコレステロールと結合していることを示すものと想像される。波長の遷移が認められる場合には、同時に発生蛍光の強度変化も生じているのが通例であるが、本発明の化合物の場合にはむしろその強度は高まりこそすれ低

下することはない。従って本発明の化合物は光線治療に最適の化合物である。

【0021】現在までの経験によれば、本発明の化合物は、動脈硬化症の病変部位全体にわたって均一に分布するため投与量をかなり少なくすることができる。投与量を少なくできることは、もし上記化合物が排出されなくても、宿主の光線感作を低下することになる。本発明の化合物の投与量は、動脈硬化病変の程度により、0.01～100mg/kg (生体重量) の範囲から選択される。通常約0.5mg/kgである。また本発明の化合物は、治療に用いられる投与量では明らかに無害であり、例えば20mg/kgまでの投与量を用いた実験において、実験動物は本発明の化合物によって死亡することはない。

【0022】本発明の化合物は、リン酸緩衝塩溶液などの適宜の水溶液に溶解させ、適宜の方法により治療対象である宿主としての生体内に投与する。水溶液の他に、適宜の分散剤により分散させた水分散液とすることもできる。血管内に直接注射などにより投与するのが好ましい。経口的に、あるいは筋肉または皮下などへ投与することもできる。いずれの場合も、投与に際して本発明の化合物の他に従来公知のトラガカントゴムなどの結合剤；リン酸二カルシウムなどの賦型剤；トウモロコシデンプンなどの分解代謝剤；ステアリン酸マグネシウムなどの潤滑剤；蔗糖などの甘味量；パラベン類などの防腐剤；染料；サクランボ香料などの香料；水、エタノール、グリコールなどの溶媒または分散媒；抗菌剤；糖または塩化ナトリウムなどの等張剤などを含むことができる。これらの化合物は、好ましくは塩基性塩、例えば、ナトリウム塩の形で凍結乾燥した無菌の、発熱性物質を含まない化合物として製剤することができる。好ましい製剤形態は、注射可能な（等張性の）溶液である。

【0023】本発明の化合物は、投与後、理由は不明であるが、生体内の動脈硬化部位に特異的かつ選択的に集積する。従って、適宜の時間後、例えば血管内投与の場合には数分から数十時間経過後に、病変部位に光線を照射する。光線治療用の照射源については限定されないがレーザー光線が好ましい。なぜならば、所望の波長範囲内において強い光線を選択的に照射することができるからである。レーザー光線の照射には、フィルターを通した強力な連続光源、励起した色素または他のレーザー、および送光システム等が使用される。照射するレーザー光は前記のように360～760nm、例えば405nmの波長が用いられる。照射強度は適宜に選択され、通常は10～1000mW/cm²、好ましくは20～500mW/cm²の範囲が用いられ、少なくとも500mWの全出力で行う。現在市販されているいくつかのレーザーはこれらの基準を満足するものである。光線治療を行う場合、化合物の投与後、レーザー光線を石英繊維の先端から照射する。動脈硬化症病変部位の表面に照射する他に、石英繊維の先端を病変部位に挿入して内部を照射することもできる。照

射状態は直接視覚により、またはCRTスクリーン上に映し出して観察する。

【0024】本発明の化合物による治療においては、血管内にカテーテル（内視鏡であってもよい）を挿入する治療法および血管外側からの治療法の二種類の手法が本発明者らにより考案された。前者の血管内カテーテル挿入による方法では、血管内壁に直接レーザー光線を照射して物質特有の蛍光を観測することにより、動脈硬化病変部位を的確に把握して、直接的（的確、かつ局所的な）治療を行うことができる。一方、後者の血管外側からの治療法では、血管内にカテーテルを挿入せず、血管外側からレーザー光線を照射して物質特有の蛍光を血管外側から観測し、病変部位を把握するが、前者と同様に直接的な治療を行うことができる。この血管外側からの治療方法は、血管内カテーテル挿入が不可能な心臓の冠状動脈、下肢の血管、脳内血管に対する治療および脳梗塞の治療にも対処が可能である。

【0025】

【実施例】以下、本発明の化合物について薬効試験の実施例を示し、本発明をより詳細に説明する。本試験では形態学および生化学的にヒト動脈硬化症ときわめて類似した動脈硬化病変が形成される高コレステロール血症ウサギに本発明の化合物を投与して光線治療を行った。試験化合物として次の2種類を用いた：

モノーアスパルチルクロリン_{es}（以下、「NPe_s」という）

モノーセリニルクロリン_{es}（以下、「MSe_s」という）

比較化合物としてホトフリンメディカ（PHOTOFRIN MEDICA）社製のホトフリンII（商品名）を用いた。これらの化合物はリン酸塩緩衝溶液（pH7.4）に溶解させて使用した。

【0026】製造例1

モノーアスパルチルクロリン_{es}の製造

フィッシャー（Fischer）およびシュテルン（Stern）共著；ディー・ヘミー・デス・ピローレス（Die Chemie Des Pyrroles：ピロールの化学）、第2巻、後半、アカデーミッシュ・フェルラークスゲゼルシャフト（Akademische Verlagsgesellschaft）、ライプツヒ、1940年、91～93頁に記載された方法によりクロリン_{es}を調製した。150mgのクロリン_{es}（遊離酸の形態）および250mgのL-アスパラギン酸ジ-tert-ブチルエステルハイドロクロライドを20mlのジメチルホルムアミドに溶解させた。1時間ごとに合計3～100mgのN,N-ジシクロヘキシルカルボジイミドを加えた。4時間後、反応混合物を300mlのエーテルで希釈し、200mlの水で2回洗浄し、40mlの1M KOHで抽出した。このKOH溶液を一晩放置して加水分解し、70℃で10分間加熱した。溶液のpHを7に調節し、フラッシュ蒸発により残留エーテルを除去した。次

に溶液を逆相カラム（C-18シリカ充填、1.5cmφ×30cm）に導入した。生成物をメタノールおよびpH6.85の0.01M KPO₄の緩衝液で段階的溶離法により精製した。望ましくない極性色素が除去されるまで、5%メタノールで溶離を行い、次にモノアスパルチルクロリン_{es}を6～8%メタノールで溶離し、未反応のクロリン_{es}を25%メタノールで溶離した。簡単にフラッシュ蒸発を行なってメタノールを除去した後、pH3で生成物を沈澱させ、その後遠心分離機を用いて希酢酸で3回洗浄した。減圧下で生成物を乾燥したところ、モノーアスパルチルクロリン_{es}の収量は50mgであった。

【0027】製造例2

モノーセリニルクロリン_{es}の調製

上記製造例1と同様の方法で製造したクロリン_{es}を使用した。100mgのクロリン_{es}および35mgの1-エチル-3-（3-ジメチルアミノプロピル）カルボジイミドハイドロクロライドを2mlのN,N-ジメチルホルムアミドに溶解させた。5分後に125mgのL-セリンベンジルエステルハイドロクロライドを添加し、完全に溶解するまで激しく攪拌し、次に室温で2時間静置した。これに0.5mlの氷酢酸を加え、次に30mlのメタノールおよび12mlの水を加えた。溶液をC-18逆相カラムに通した。カラムを100mlの水で洗浄し、次に4mlの1M NH₄OHで洗浄し、再度50mlの水で洗浄した。次に、生成物をメタノール/水で溶出させた。30～80%メタノールでカラムから溶出した留分は、メタノール/緩衝液（pH6.85の0.01Mリン酸ナトリウム）の容量比70/30の溶媒を用いてC-18逆相プレート薄層クロマトグラフィ（TLC）で測定したところ、生成物の他にカルボジイミド活性化クロリンを含んでいた。これらの溶出分を集め、十分な3N NaOHを添加し、0.1N NaOHの溶液を調製した。1時間後、加水分解が完結したことを上記のTLCで確認した。メタノールをロータリー蒸発器により除去し、HClによりpHを7.5に調整した。クロリン溶液を同一の逆相カラムに再度通し、水で洗浄し、メタノール/水を使用して段階傾斜溶離法により、10～50%のメタノール濃度で溶出した。TLCにより測定し純粋なモノーセリニルクロリン_{es}（Rfは非置換クロリン_{es}よりも僅かに大きい）を含む溶出分を集めた。メタノールをロータリー蒸発器により除去し、生成物を三ナトリウム塩として凍結乾燥により乾燥した。

【0028】試験動物

正常なニュージーランド白色ウサギ（日本生物材料センター）から次のようにして人工的にアテローム性（粥状）動脈硬化症を発生させた白色ウサギ（以下、「高コレステロール血症ウサギ」という）を実験対象動物に用いた。このウサギはヒトとの対応が良好で、この種の薬効試験に好適である。白色ウサギに5%のコレステロ-

ルおよび10%のピーナツオイルを含む食餌を与え12～20週間飼育することにより、体重4kgの高コレステロール血症ウサギを得た。各薬物投与治療群としてそれぞれ3羽のウサギを用いた。これらはいずれも同程度の病変を有するウサギであった。

【0029】実験装置

本実験では直径2.1mmのカテーテル（住友電工（株）製）、光感受性物質励起用のアルゴン・ダイ・レーザ（スペクトル・フィジックス社製）、蛍光スペクトル解析装置を使用した。光感受性物質励起用のアルゴン・ダイ・レーザは各物質の吸収帯に合わせた波長、すなわち

405nm、630nm ないしは664nmの波長変換が可能で、出力100mW/cm²で使用した。このレーザ光はコア径300μmの石英ファイバーに導入しカテーテルに通して、治療例1では血管内に導入し、治療例2では血管外側面に走行させた。

【0030】治療例1

血管内カテーテル挿入による治療試験の方法を表3に示す。

【0031】

【表3】

表 3 血管内カテーテル挿入による治療試験方法

| 治療条件 薬剤名 | 薬剤 投与量 mg/kg | 投与から 照射までの 時間 hrs | 照射波長 nm | 照射強度 mW/cm ² | 照射量 J/cm ² |
|------------------|--------------------|----------------------------|------------|----------------------------|--------------------------|
| ホトフリンII | 0.5 | 6 | 405 | 100 | 50 |
| NPe ₆ | 0.5 | 6 | 405 | 100 | 50 |
| | 0.5 | 6 | 664 | 100 | 50 |
| MSe ₆ | 0.5 | 6 | 405 | 100 | 50 |

【0032】表3の治療条件に従い、体重約4kgの高コレステロール血症ウサギに各光感受性物質を体重1kg当たり0.5mgの量で耳静脈より投与した。投与後6時間目にネンブタール麻酔下で大腿部動脈を切開してカテーテルを約30cm挿入し、アルゴン・ダイ・レーザをカテーテルを介して動脈の血管内壁に走査的に照射し動脈硬化病変部位に蓄積している光感受性物質を励起して発生する蛍光を観測した。その結果、光感受性物質を十

分に取り込んでいると観測された大動脈弓部の動脈硬化病変に直接的にレーザ光を50J/cm²照射して治療を行った。治療終了後、閉腹し傷口および腹腔内に抗生物質を注入し、正常食餌により一週間飼育した。

【0033】治療例2

血管外側からの治療試験の方法を表4に示す。

【0034】

【表4】

表 4 血管外側からの治療試験方法

| 治療条件 薬剤名 | 薬剤 投与量 mg/kg | 投与から 照射までの 時間 hrs | 照射波長 nm | 照射強度 mW/cm ² | 照射量 J/cm ² |
|------------------|--------------------|----------------------------|------------|----------------------------|--------------------------|
| ホトフリンII | 0.5 | 6 | 630 | 100 | 50 |
| NPe ₆ | 0.5 | 6 | 664 | 100 | 50 |
| | 0.5 | 6 | 405 | 100 | 50 |
| MSe ₆ | 0.5 | 6 | 664 | 100 | 50 |

【0035】表4の治療条件に従い、体重約4kgの高コレステロール血症ウサギに各光感受性物質を体重1kg当たり0.5mgの量で耳静脈より投与した。投与後6時間目にネンブタール麻酔下で開腹して腹部大動脈を露

出し、アルゴン・ダイ・レーザをカテーテルを介して大動脈の血管外側面に走査的に照射し、血管内壁の動脈硬化病変部位に蓄積している光感受性物質を励起して発生する蛍光を、血管外側から観測した。その結果、光感受

性物質を十分に取り込んでいると観測された腹腔動脈分岐部の動脈硬化病変に外側面からレーザ光を50J/cm²照射し、血管外側からの治療を行った。治療終了後、閉腹し傷口および腹腔内に抗生物質を注入し、正常食餌により一週間飼育した。

【0036】治療効果判定法

(1) 光線力学的診断法(PDD)での動脈硬化病変の確認

治療1週間後、治療部位の動脈硬化病変を確認するために、治療を行った各個体に同一薬物を体重1kg当たり0.5mgの量で耳静脈より投与した。投与後6時間目にネンブター麻酔下で開腹、開胸し、治療部位の外側面に405nmのレーザ光(100mW/cm²)を走査的に照射し、血管内壁に蓄積している光感受性物質を励起して、発生する蛍光を血管外側から観測した。この血管壁各部位から観測された600~700nmの範囲の各光感受性物質の蛍光スペクトルの面積積分重量値より蛍光量を算出し、各光感受性物質の取り込み量の目安とした。各物質の動脈硬化病変部位への取り込み量は動脈硬化の程度と相関性を示すため、同取り込み量を比較することにより動脈硬化の程度を判断することができる。

(2) 肉眼および組織学的診断

上記(1)に続き、動物を麻酔死させた後、腹部大動脈から胸部大動脈および大動脈弓部を摘出し、連続凍結切片を作成して、ヘマトキシリン・エオジン染色(H.E.染色)およびスダンIII脂肪染色による組織学的診断を行った。

(3) 蛍光顕微鏡による各光感受性物質の蛍光と組織形態の比較観察

上記(2)で作成した連続凍結切片の一部を蛍光顕微鏡観察用標本として即時冷暗室に保存し、標本作成後1時間以内に暗所で蛍光顕微鏡により各光感受性物質の蛍光の組織内分布を観察すると共に、組織形態を観察し比較検討した。

【0037】試験結果1

治療例1の血管内挿入カテーテルによる治療試験結果を以下に述べる。各光感受性物質を投与して大動脈弓部の動脈硬化病変を血管内挿入カテーテルにより治療を行ったウサギに、治療1週間後、同一薬物を投与して光線力学的診断を行い、血管内壁に蓄積している光感受性物質の蛍光を血管外側から観測して治療前に観測した各光感受性物質の蛍光量と比較した(表5参照)。その結果、ホトフリンII投与群の大動脈弓部の動脈硬化部位における蛍光量は、治療前では5.1、治療後では3.3、NPes投与群の蛍光量は治療前21.0、治療後3.6、MSes投与群の蛍光量は治療前19.2、治療後3.4を示した。ホトフリンII投与群の場合には、同物質の治療前の蛍光量に対する治療後の蛍光量は約65%であるが、それに対してNPesおよびMSes投与群では約17%と少なく、ホトフリンII投与群に比べNPesおよびMSes投与群では治療により動脈硬化の程度が軽減されたことが示唆された。

【0038】

【表5】

表 5 血管内挿入カテーテルによる治療前後の動脈硬化部位における各光感受性物質の蛍光量

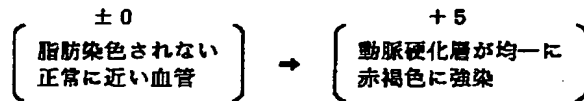
| 薬剤名 | 照射波長 | 各光感受性物質の蛍光量 | |
|---------|-------|-------------|-----|
| | | 治療前 | 治療後 |
| ホトフリンII | 405nm | 5.1 | 3.3 |
| NPes | 405nm | 21.0 | 3.6 |
| | 664nm | 19.0 | 3.0 |
| MSes | 405nm | 19.2 | 3.4 |
| 非投与群 | 405nm | 0.0 | 0.0 |

【0039】また、大動脈弓部の同一部位の凍結切片を作成して組織的診断を行った結果を表6に示した。非投与群では血管壁の内膜と中膜との間にスダンIII 脂肪染色で強く染まる脂肪滴を含む細胞が密に存在する動脈硬化層が観察され（+5）、肉眼的にも内膜隆起が全体に広がりを示し、硬質度の非常に高い血管壁が観察された（+5）。またホトフリンII 投与群の大動脈弓部の各所見は、非投与群に比べ硬質度の低下がわずかに観察され（+3）、かつ動脈硬化層のスダンIII 脂肪染色性が若干低下している（+3）が、非投与群の動脈硬化程度と有意な差は観察されず、著明な治療効果は得られなかった。一方、N P_{es} 投与群の大動脈弓部は、非投与群に比べ内膜隆起が軽減し、血管壁が薄く硬質度が低下して

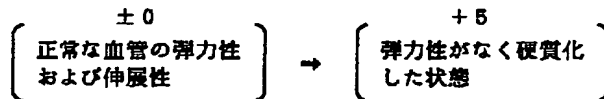
表 6 血管内挿入カテーテルによる治療部位の試験結果

| 薬剤名 | 照射波長 | 組織的診断 ¹⁾ スダンIII 染色性 | 触診 ²⁾ 弾力性 伸展性 | 肉眼的診断 ³⁾ 動脈硬化度 |
|-------------------|-------|--------------------------------------|--------------------------------|------------------------------|
| ホトフリンII | 405nm | +3 | +3 | +3 |
| N P _{es} | 405nm | ±0 | ±0 | +1 |
| | 664nm | ±0 | ±0 | +1 |
| M S _{es} | 405nm | ±0 | ±0 | +1 |
| 非投与群 | 405nm | +5 | +5 | +5 |

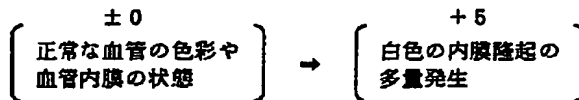
1) 組織的診断：動脈硬化層の性状およびスダンIII 脂肪染色性



2) 触診：弾力性および伸展性の有無



3) 肉眼的診断：白色の内膜隆起の発生度による動脈硬化度



【0041】試験結果2

治療例2の血管外側からの治療試験結果を以下に述べる。各光感受性物質を投与して腹腔動脈分岐部の外側から治療したウサギに1週間後、同一薬物を投与して光線力学的診断を行い、血管内壁に蓄積している光感受性物質の蛍光を血管外側から観測し、更に同一部位の凍結切片を作成して組織的診断を行った（表7、8および9参照）。それらの結果によれば、ホトフリンII 投与群（表7）の治療部位周辺における蛍光量は約4.5、治療部位では約2.8を示し、治療部位とその周辺の取り

いた（±0～+1）。更に組織的診断では血管壁の内膜と中膜との間の動脈硬化層のスダンIII 脂肪染色性が低下しており、組織学的に一部動脈硬化の脱落による空胞化が目立った（+1）。更に、N P_{es}の異なる二種の吸収帯に合わせたレーザ波長、405nm および664nm による治療はいずれも同程度の高い治療効果を示した。また、M S_{es} 投与群の大動脈弓部の各所見もN P_{es} 投与群と同程度の治療効果が得られた。このように、ホトフリンII 投与群の治療効果に比べてN P_{es} およびM S_{es} 投与群の治療効果は高く、動脈硬化程度の軽減、動脈硬化病変の改善が著明に認められた。

【0040】

【表6】

込み量に有意な差は見られなかった。一方、N P_{es} 投与群（表8）およびM S_{es} 投与群（表9）においては、治療部位周辺における蛍光量は16～20と高い数値を示したのに対し、治療部位では2～3と低い数値を示し、治療部位での取り込み量は約1/5まで低下し、治療により動脈硬化程度が軽減されたことが示唆された。

【0042】上記のN P_{es} 投与群に対して、同一部位の凍結切片を作成して蛍光顕微鏡レベルで確認した結果、治療部位周辺の強い蛍光は、血管壁の内膜と中膜との間の動脈硬化層から強く発光されていたものであり、正常

組織である外膜や弾性繊維から蛍光は観察されなかった。これに対して治療部位の内膜と中膜との間の動脈硬化層からはNPe6の蛍光はほとんど観察されなかった。また、肉眼的、組織的所見では、ホトフリンII投与群の治療部位は治療部位周辺と比べわずかに硬質度が低下し(+3)、動脈硬化層のスダンIII脂肪染色性が若干低下している(+3~+4)が、動脈硬化の程度に有意な差は見られず著明な治療効果は得られなかった。一方、NPe6およびMSe6投与群では、治療部位周辺で明らかに白色の内膜隆起が生じており(+5)、スダンII I 脂肪染色に強染する動脈硬化層が確認された(+5)のに対し、治療部位は内膜隆起が軽減しており(+

1)、血管壁がやや薄くなり、組織学的診断では血管壁の内膜と中膜間の動脈硬化層のスダンIII脂肪染色性が低下しており、組織学的に一部脂肪細胞の脱落による空胞化が見られた(±0)。なお、NPe6投与群では、治療例1と同様に異なる二種の波長405nmおよび664nmのレーザ光による治療効果は、どちらも同程度の高い治療効果を示した。上記のように、ホトフリンII投与群の治療効果に比べ、NPe6およびMSe6投与群の治療効果は高く、動脈硬化程度の軽減、動脈硬化病変の改善が明確に示された。

【0043】

【表7】

表 7 血管外側からの治療試験結果-1 (ホトフリンII 投与)

| 試験項目 | | 光線力学的 診断法 | 組織的診断 | 触診 | 肉眼的診断 |
|------|---------|--------------|---------------|------------|-------|
| 測定位置 | | 蛍光量 | スダンIII 染色性 | 弾力性 伸展性 | 動脈硬化度 |
| 1 | -1.5 cm | 4.5 | +5 | +4 | +5 |
| 2 | -1.0 cm | 4.2 | +5 | +4 | +5 |
| 3 | 治療部位 | 3.0 | +3 | +3 | +3 |
| 4 | " | 2.6 | +4 | +3 | +3 |
| 5 | +1.0 cm | 4.4 | +5 | +5 | +5 |
| 6 | +1.5 cm | 4.7 | +5 | +5 | +5 |

【0044】

【表8】

表 8 血管外側からの治療試験結果-2 (NPe6投与)

| 試験項目 | | 光線力学的 診断法 | 組織的診断 | 触診 | 肉眼的診断 |
|------|---------|--------------|---------------|------------|-------|
| 測定位置 | | 蛍光量 | スダンIII 染色性 | 弾力性 伸展性 | 動脈硬化度 |
| 1 | -1.5 cm | 19.8 | +5 | +4 | +5 |
| 2 | -1.0 cm | 19.2 | +5 | +4 | +5 |
| 3 | 治療部位 | 2.7 | ±0 | +1 | +1 |
| 4 | " | 2.5 | ±0 | +1 | +1 |
| 5 | +1.0 cm | 18.3 | +5 | +5 | +5 |
| 6 | +1.5 cm | 20.3 | +5 | +5 | +5 |

【0045】

40 【表9】

表 9 血管外側からの治療試験結果-3 (MSe₆投与)

| 試験項目 測定位置 | 光線力学的 診断法 蛍光量 | 組織的診断 | 触 診 | 肉眼的診断 |
|--------------|---------------------|---------------|------------|-------|
| | | スダンIII 染色性 | 弾力性 伸展性 | 動脈硬化度 |
| 1 -1.5 cm | 18.0 | +5 | +4 | +5 |
| 2 -1.0 cm | 17.1 | +5 | +4 | +5 |
| 3 治療部位 | 3.0 | ±0 | +1 | +1 |
| 4 " | 2.7 | ±0 | +1 | +1 |
| 5 +1.0 cm | 16.0 | +5 | +5 | +5 |
| 6 +1.5 cm | 17.5 | +5 | +5 | +5 |

【0046】本発明の化合物による毒物学的特性のうち急性毒性について試験を行った。上記のNPesを用い、マウス(C3H/HEJ系)に静脈内投与して50%致死量(LD₅₀)を測定した結果、雄では214mg/kg、雌では187mg/kgであった。

【0047】結果のまとめ

(1) NPesおよびMSe₆による動脈硬化病変の光線治療効果は動脈硬化程度の軽減、動脈硬化病変の改善に至り、従来のホトフリンIIによる治療効果に比べ、同程度の動脈硬化病変に対して同一量の投与であってもより高い治療(壊死)効果を示した。

(2) NPesおよびMSe₆による光線診断では、従来のホトフリンIIに比べ動脈硬化病変において優れた選択的取り込みが示され、低い投与量であっても明確に動脈硬化病変部位を診断し、更に動脈硬化病変部位だけを的確に治療することが可能であった。

(3) NPesにおいては、その異なる二種の吸収帯に合わせたレーザ波長405nmおよび664nmによる治療はいずれも高い治療効果を発揮した。

(4) 本発明に当たって考案した血管内カテーテル挿入

による治療方法と血管外側からの治療方法の二種類の方法は、いずれも上記化合物の高い治療効果を発揮し得る治療方法であった。後者の血管外側からの治療方法は血管内カテーテル挿入が不可能な心臓の冠状動脈、下肢の血管、脳内血管に対する治療および脳梗塞の治療にも対処可能である。

【0048】

【発明の効果】本発明の化合物を高コレステロール血症ウサギに投与して光線治療を行った結果、以下の効果が認められた。

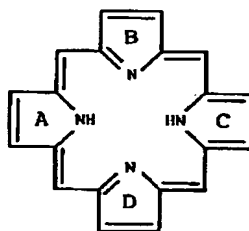
(1) 該化合物は動脈硬化の病変部位に選択的に取り込まれるため、同病変を的確かつ直接的に治療し得る。

(2) 治療一週間後に、動脈硬化部位は硬質度が低下し、動脈内膜の隆起が減少し、かつ脂肪細胞の脱落が認められた。

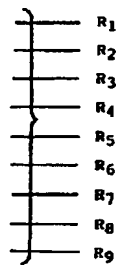
(3) 従来のホトフリンIIなどに比べて、同程度の動脈硬化病変に対し同一量の投与でより強い治療効果が得られる。

【化1】

43



44



式中、 R_1 はメチル基、 $\begin{cases} -H \\ -CH_3 \end{cases}$ または $\begin{cases} -OH \\ -CH_3 \end{cases}$;

R_2 は水素、ビニル基、エチル基、 $-CHCH_3$ 、アセチル基、 $\begin{cases} -H \\ -エチル、 \end{cases}$ $\begin{cases} -C=O \\ | \\ H \end{cases}$ 、 $CH_2CH_2CO_2H$ または $-CHCHO$;

R_3 はメチル基、 $\begin{cases} -H \\ -CH_3 \end{cases}$ または $\begin{cases} -CH_3 \\ -OH \end{cases}$;

R_4 は水素、ビニル基、エチル基、 $-CHCH_3$ 、 OH 、

$CH_2CH_2CO_2H$ 、 $-CHCHO$ または $\begin{cases} -H \\ -エチル \end{cases}$;

R_5 はメチル基;

R_6 は水素、 $CH_2CH_2CO_2H$ 、 $CH_2CH_2CO_2R$ または CO_2H ;

R_7 は $CH_2CH_2CO_2H$ 、 $CH_2CH_2CO_2R$ または $\begin{cases} -CH_2CH_2CO_2H \\ -H \end{cases}$;

R_8 はメチル基または $\begin{cases} -CH_3 \\ -H \end{cases}$;

R_9 は水素、 $COOH$ 、 CH_2COOH またはメチル基;

【化3】

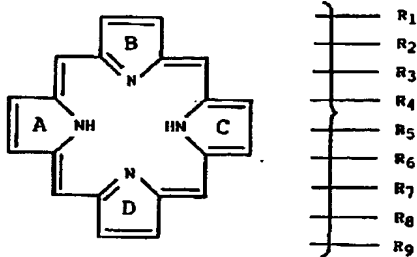
30

40

50

45

46



式中、 R_1 はメチル基、 $\begin{cases} -H \\ -CH_3 \end{cases}$ または $\begin{cases} -OH \\ -CH_3 \end{cases}$;

R_2 は水素、ビニル基、エチル基、 $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 、アセチル基、 $\begin{cases} -H \\ -\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3 \end{cases}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}$ または $-\text{CHCHO}$;

R_3 はメチル基、 $\begin{cases} -H \\ -CH_3 \end{cases}$ または $\begin{cases} -OH \\ -CH_3 \end{cases}$;

R_4 は水素、ビニル基、エチル基、 $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 、

$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CHCHO}$ または $\begin{cases} -H \\ -\text{エチル} \end{cases}$

R_5 はメチル基;

R_6 は水素、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}$ または CO_2H ;

R_7 は $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}$ または $\begin{cases} -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H} \\ -H \end{cases}$;

R_8 はメチル基または $\begin{cases} -CH_3 \\ -H \end{cases}$;

R_9 は水素、 COOH 、 CH_2COOH またはメチル基;

【化1】

(続き)

であり、かつ R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_7 および R_9 が2つの置換基を表わしている場合あるいは2個で同一の炭素に結合している場合には、結合しているピロール環はジヒドロピロールであり;

R は低級アルキルまたはベンジル;

R_6 と R_7 が一体化して $-\text{C}(=\text{O})-$ または $-\text{C}(=\text{O})-$ であり、
 $-\text{CH}_2$ $-\text{CHCO}_2\text{CH}_3$

かつ R_1 から R_9 の少なくとも1つは遊離カルボキシ基である。

【化3】

40

(続き)

であり、かつ R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_7 および R_9 が 2 つの置換基を表わしている場合
あるいは 2 価で同一の炭素に結合している場合には、結合しているピロール環は
ジヒドロピロールであり；

R は低級アルキルまたはベンジル；

R_6 と R_8 が一体化して $\begin{array}{c} \text{—C—O} \\ | \\ \text{—CH}_2 \end{array}$ または $\begin{array}{c} \text{—C—O} \\ | \\ \text{—CHCO}_2\text{CH}_3 \end{array}$ であり、

かつ R_1 から R_9 の少なくとも 1 つは遊離カルボキシル基である。

フロントページの続き

(58)調査した分野(Int.Cl.⁷, DB名)

A61K 31/409

C07D 487/22

REGISTRY (STN)

CA (STN)